

原发性线粒体肌病

NORD非常感谢意大利比萨大学医院神经病学诊所的Michelangelo Mancuso医学博士，他为编写本报告提供了帮助。

原发性线粒体肌病的同义词

- PMM

一般讨论;一般交流

摘要

原发性线粒体肌病 (PMM) 是一组与线粒体DNA (mtDNA) 内线粒体DNA (mtDNA) 中发现的遗传物质的变化 (例如耗竭, 缺失或突变) 相关的疾病, 或与线粒体之外的基因 (核DNA) 相关的疾病骨骼肌。线粒体在人体每个细胞内数百个细胞中发现, 它调节细胞能量的产生, 并在其自身的独特DNA (mtDNA) 中携带该过程的遗传蓝图)。这些疾病通常会妨碍受影响的细胞分解食物和氧气并产生能量的能力。线粒体提供了人体组织90%以上的能量; 线粒体疾病的特征是缺乏足够的能量来使人体细胞正常运作。高能量组织 (如肌肉, 大脑或心脏组织) 最容易受到线粒体疾病的影响。在大多数线粒体疾病中, 机体细胞中存在异常大量的线粒体缺陷。线粒体疾病通常会影响身体的多个器官系统。大多数线粒体疾病会影响肌肉 (肌病)。有时, 肌肉疾病是线粒体疾病的唯一或主要症状, 因此被定义为PMM。没有针对PMM的疾病缓解疗法; 治疗旨在改善或解决特定症状。

介绍

原发性线粒体肌病 (PMM) 是遗传定义的疾病, 导致氧化磷酸化缺陷 (请参见下面的“原因”部分) 主要但非唯一地影响骨骼肌。因此, 在其他神经肌肉疾病 (例如杜氏肌营养不良症) 中经常观察到的线粒体继发性病变不被视为PMM。此外, 具有肌肉疾病症状但受其他系统影响 (例如, 大脑, 肝脏, 肾脏等) 的个体不被认为受PMM影响, 他们可能适合更简单的临床综合征, 例如Kearns-Sayre综合征, MELAS综合征, NORD对许多不同形式的线粒体疾病有单独的报道。(有关更多信息, 请在“罕见病数据库”中选择特定的疾病名称作为搜索词。)

体征和症状

PMM的体征和症状各不相同, 这些疾病之一对一个人的影响可能与它对另一个人的影响有很大不同。对于患有相同疾病的人, 甚至是同一家庭中具有相同遗传变异 (突变) 的人, 都是如此。PMM可能出现在任何年龄, 严重的全身性肌肉受累患者通常会出现在生命的早期, 尽管患有较轻形式疾病或仅限于特定肌肉的症状的患者往往出现较晚。通常, 发病越早 (例如婴儿期或儿童早期), 线粒体疾病就越严重。

肌病定义为肌肉疾病。线粒体肌病是指由于线粒体潜在缺陷而导致肌肉纤维无法正常运行时。据估计, 最常见的表现是影响该组所有人群的三分之二, 是某些眼肌进行性麻痹 (进行性眼外肌麻痹)。随着时间的推移, 它会慢慢发生, 并限制眼睛的运动, 因此受影响的个人必须转过头才能看到周围视觉中的事物。有时, 可能会发生复视 (复视)。受影响的人经常会双眼皮下

垂（双侧上睑下垂）。眼睑下垂是由眼睑肌肉之一的麻痹引起的。有时，这种下垂会部分地阻碍视力。接下来可能会影响其他与协调眼球运动有关的肌肉，使其逐渐变弱，并最终导致某些眼球运动麻痹。在严重的情况下，受影响的人可能会歪头。

进行性眼外肌麻痹本身可以是与其他体征或症状无关的综合症，也可以作为较大综合症的一部分而发生。在某些人中，原发性线粒体肌病可导致其他面肌无力和瘫痪。这可能导致其他症状，包括吞咽困难或言语不清。有些人会出现呼吸困难（呼吸困难）。

有些人可能参与了手臂和腿部的肌肉。臀部，肩带或颈部肌肉也可能受累。有时，仅会影响身体某一区域的肌肉；有时在身体的多个区域。可能会发展为受累肌肉痉挛，僵硬，无力和瘫痪。还会出现肌肉疲劳，肌肉疼痛（肌痛）和肌肉消瘦。运动不耐症（一种执行身体任务的能力下降）是一种常见症状，有时甚至是成年人中最明显的症状。有时，原发性线粒体肌病的症状可能仅在运动或体育锻炼后出现。在严重的情况下，腿部进行性肌肉无力可能会导致需要帮助行走的设备（例如，拐杖），或者最终需要轮椅。

脑病婴儿期或儿童期的

脑病（并非如上定义的PMM）是指神经系统疾病以及影响肌肉的疾病。脑病的具体体征和症状因人而异。视力丧失可能是由于眼睛或控制视力的大脑部分受累所致。感觉神经性听力损失也可能发生。当耳朵内的神经无法正确地向大脑发送感觉输入（声音）时，就会发生这种类型的听力损失，并且不是由耳朵本身的问题引起的。听力损失的程度和产生会有所不同。婴儿期或儿童期脑病的其他症状可能包括偏头痛，癫痫发作或协调不良（共济失调）。一些孩子可能在达到发展里程碑方面遇到延误（发育迟缓）。一些孩子可能无法增加体重和成长，否则会导致生长不良。有些孩子可能比预期的年龄和性别要矮（身材矮小）。神经系统受累可导致各种问题，包括吞咽困难（吞咽困难），说话困难（构音障碍）以及肌肉无力和肌肉紧绷（痉挛）。一些人会遭受周围神经病，这种情况是在向大脑和脊髓以及向身体其他部位传递信息的神经受损时发生的。受影响的肢体可能会感到刺痛，灼痛，麻木和刺痛。导致神经系统问题的线粒体疾病可称为线粒体脑肌病，而不是原发性线粒体肌病。

多系统线粒体疾病

有许多遗传疾病被分类为线粒体疾病，可能以线粒体肌病为特征。这些疾病影响身体的多个器官系统，包括Barth综合征；生长迟缓，氨基酸尿，胆汁淤积，铁超载，乳酸性酸中毒和早逝（GRACILE综合征）；Kearns-Sayre综合征；利综合征 母体遗传性耳聋和糖尿病（MIDD）；线粒体DNA耗竭综合征；线粒体脑病，乳酸性酸中毒和中风样（MELAS）；线粒体神经胃肠道脑病（MNGIE）；线粒体隐性共济失调综合征（MIRAS）；肌阵挛性癫痫伴有破烂的红色纤维（MERFF）；神经病，共济失调和色素性视网膜炎（NARP）；和皮尔逊综合症。NORD有许多关于这些疾病的单独报告。（有关更多信息，请在“罕见病数据库”中选择特定的疾病名称作为搜索词。）

原因

原发性线粒体肌病是由基因的变异（突变）引起的。基因提供了创建蛋白质的指令，这些蛋白质在人体的许多功能中起着至关重要的作用。当发生基因变异时，蛋白质产物可能有缺陷，效率低下，缺乏或生产过剩。根据特定蛋白质的功能，这可能会影响身体的许多器官系统，包括

大脑。与原发性线粒体肌病有关的大多数基因都包含蛋白质，这些蛋白质对于线粒体的正常功能，发育和健康至关重要。

这些基因包含创建（编码）蛋白质的指令，该蛋白质是线粒体呼吸链的一部分。这是一组参与氧化磷酸化过程的蛋白质。这种细胞过程利用氧气与简单的糖和脂肪（从食物中获得）结合在一起，制造出三磷酸腺苷（ATP），这是细胞的主要能量来源。ATP含量太少的细胞会积聚未使用的糖和脂肪，并会产生潜在有害的物质，例如乳酸。缺乏提供给组织的能量和有害物质的堆积会导致疾病的体征和症状。

遗传信息包含在两种类型的DNA中：核DNA或常染色体DNA（nDNA），其包含在细胞核中并从两个生物学亲本中遗传。线粒体DNA（mtDNA）包含在细胞线粒体的细胞核外，仅从孩子的母亲那里继承。nDNA或mtDNA的两个变化都可能导致PMM。大多数线粒体蛋白由核基因组一部分的基因编码。

所有人类mtDNA均来自母亲。这是因为在精子细胞中发现的mtDNA通常在受精过程中脱落。受影响的母亲会将突变遗传给所有孩子，但只有她的女儿会将突变遗传给孩子。有时，mtDNA突变是在胚胎发育过程中自发发生的，并且以前没有该疾病的家族史。每个线粒体包含约10个mtDNA拷贝。这意味着在同一细胞内，可能存在突变的mtDNA和未受影响的mtDNA。这称为异质性。通常，只有在明显比例的线粒体中存在突变时才会出现症状。未受影响和突变的mtDNA在不同组织中的不均匀分布会影响同一家族成员的不同器官系统。因此，受影响的家庭成员可能会表现出各种不同的症状和严重程度的不同。

由nDNA突变（也称为常染色体遗传）引起的遗传疾病由两个基因决定，一个来自父亲，一个来自母亲。PMM可以常染色体隐性遗传，常染色体显性遗传，也可以在胚胎发育过程中自发发生，而无任何家族性疾病史。

当一个人继承了同一性状的基因中的两个变体，每个亲本中的一个，就会发生隐性遗传的疾病。如果一个人接受该疾病的一个正常基因和一个基因，则该人将是该疾病的携带者，但通常不会出现症状。两个承运人父母都通过改变基因的风险，因此，每次怀孕有一个受影响的孩子风险为25%。每次怀孕都有一个像父母一样带孩子的孩子的风险是50%。一个孩子从父母双方那里获得正常基因的机会是25%。男性和女性的风险相同。

PMM很少会以常染色体显性模式遗传。当仅单个拷贝的异常基因对于疾病的出现是必需的时候，就会发生主要的遗传疾病。异常基因可以从父母一方继承，也可以是受影响个体中新突变（基因改变）的结果。新突变会自发发生，并且以前没有该疾病的家族史。每次怀孕将异常基因从受影响的父母传给后代的风险是50%。男性和女性的风险相同。

受影响人口

线粒体疾病是代谢疾病的最常见形式之一。据估计，他们影响了美国总人口的5,000人中的1人。在线粒体疾病中，PMM非常普遍，但尚无真正的流行病学研究。这也是因为PMM经常被误诊或未被诊断，因此很难确定其在一般人群中的真实频率。这些疾病影响男人和女人，儿童和成人以及所有种族和种族群体的个人。

相关疾病

以下疾病的症状可能与PMM相似。比较可能有助于鉴别诊断。

可能具有线粒体疾病迹象和症状的疾病清单很长。任何可能导致进行性多系统疾病的疾病都可能需要与线粒体疾病区分开来。

一些疾病会导致线粒体功能受损或妨碍其功能。这被称为继发性线粒体疾病。引起继发性线粒体功能障碍的疾病列表在不断增加，包括脊髓性肌肉萎缩，腓特烈共济失调，2K型夏科特-玛丽-玛丽疾病，遗传性痉挛性截瘫，包涵体肌炎，威尔逊氏病以及某些形式的肌肉营养不良，包括杜兴氏肌营养不良症和肢带肌营养不良症。（有关这些疾病的更多信息，请在“罕见病数据库”中选择特定的疾病名称作为搜索词。）

诊断

PMM的诊断基于特征症状的识别，详细的患者和家族史，全面的物理和临床评估以及各种专门的测试。原发性线粒体肌病的特征性体征和症状在许多不同类型的疾病中都很常见。诊断检查需要复杂的方法，包括常规和特殊的实验室测试。

临床测试和

检查可以进行初步测试，以评估各种器官系统中疾病的程度，并检测潜在的线粒体疾病的证据。这些测试不能确认对PMM的诊断。

身体检查可以包括测量力量和耐力的测试。神经科检查可以包括评估反射，视觉，言语和智力能力的测试。这些测试可以支持PMM或线粒体疾病的诊断，或排除其他情况。

实验室检查可以包括新陈代谢筛查检查，包括全血细胞计数，尿液分析，如果怀疑有大脑受累，还可以进行脑脊液（CSF）分析。这些测试可测量某些物质，包括血液或CSF中的乳酸和丙酮酸水平，肌酐激酶（一种在肌肉受损时会升高的酶），氨，血浆氨基酸，血浆肉碱，尿液有机酸和血浆乙酰基-肉碱轮廓。乳酸在线粒体疾病中经常升高，被称为乳酸性酸中毒。可以命令空腹血糖测试以确认糖尿病。

可能建议进行评估肌肉和控制肌肉神经健康的测试（肌电图）。在检查过程中，将针电极穿过皮肤插入受影响的肌肉。电极记录肌肉的电活动。该记录显示了肌肉对神经的反应程度，并可以确定肌肉无力是由肌肉本身还是控制肌肉的神经引起的。还可以进行神经传导研究，其中电刺激运动神经和感觉神经，以评估神经传导神经冲动的能力和速度。肌电图和神经传导研究可以排除其他情况。肌电图检查可以支持PMM的诊断，但是并非所有患有线粒体疾病的人都可以通过该检测发现变化。

对于癫痫发作或脑病体征的人，可能建议进行一项称为脑电图（EEG）的测试。脑电图记录大脑的电脉冲。

可能建议使用专门的成像技术，例如计算机断层扫描（CT）扫描和磁共振成像（MRI），特别是对于涉及中枢神经系统的个体。在CT扫描过程中，计算机和X射线被用来制作胶片，显示某些组织结构的横截面图像。MRI使用磁场和无线电波来生成特定器官和身体组织的横截面图像。这些测试可以显示大脑中的特征性发现，这些发现可以支持特定线粒体疾病的诊断或表明另一种神经系统疾病。

可以使用一种称为磁共振波谱学的检测方法来检测乳酸，乳酸在某些受影响的个体的大脑或肌肉中会升高。这项非侵入性测试是一种专门的成像技术，可让医生评估大脑或肌肉组织生物化学的变化。

如果初步检查提示为PMM，则建议进行肌肉活检和分子遗传学检查。肌肉活检包括在显微镜下研究一小部分受影响的肌肉组织。显微镜下肌肉组织的视觉外观可指示线粒体疾病或影响该疾病的另一种疾病。对肌肉组织样本进行的化学测试也可以指示诊断。

分子遗传学检查对于确认PMM的诊断是必要的。分子遗传学检测可以检测出已知会导致这些疾病的基因变异，但只能在专门实验室中作为诊断服务使用。

标准疗法

治疗

治疗线粒体疾病的可能需要一个专家小组的协调努力。儿科医生，外科医生，专门诊断和治疗中枢神经系统和大脑疾病的医师（神经科医生），专门诊断和治疗骨骼，肌肉，腱和韧带疾病的医师（骨科医师），专门诊断的医师和治疗心脏疾病（心脏病专家），专门诊断和治疗眼部疾病的医师（眼科医生），理疗师，社会工作者和其他医疗保健专业人员可能需要系统地，全面地规划治疗方案。

遗传咨询可能对受影响的个人及其家庭有益。对整个家庭的社会心理支持也至关重要。本报告“资源”部分列出的组织为线粒体疾病患者提供支持和信息。

对于PMM，没有治愈或疾病缓解的方法。治疗是支持性的，基于存在的特定类型的PMM，并且针对每个个体中明显的特定症状。

与线粒体疾病有些人已作出回应的维生素和补充的组合-这有时被称为“水户常见的成分包括核黄素（维生素B2），硫胺素（维生素B1），L-肉碱，-cocktails。”肌酸，辅酶Q10和抗氧化剂。这些治疗方法是在与整个医疗团队（最好是具有线粒体疾病治疗经验的医疗专业人员）密切协商后开发的。在某些人中，这些维生素和补品不会导致线粒体功能的任何改善。

运动对原发性线粒体肌病患者显示出一些益处。研究人员研究了有氧运动，耐力和阻力训练计划。有氧运动在提高强度和减轻疲劳方面显示出优势。实践证明，锻炼计划可以改善许多受影响个体的生活质量。

在极少数情况下，受影响的个体患有辅酶Q10缺乏症，其中一些个体可能会对补充高剂量辅酶Q10的治疗产生反应。

其他疗法是支持性的，通常遵循标准指南。例如，可以用称为抗癫痫药或抗惊厥药的抗癫痫药治疗癫痫发作。眼睑下垂可以用拐杖或手术治疗。听力损失可以用称为人工耳蜗的助听器治疗。

初步诊断后，可以进行发育评估，并制定适当的职业，物理和言语疗法。应当向所有个人提供定期的重新评估和服务调整。可能需要其他医疗，社会和/或职业服务，包括针对受影响儿童的专门学习计划。

研究疗法

基因疗法也正在研究中，作为线粒体疾病患者的另一种疗法。在基因治疗中，将患者体内存在的缺陷基因替换为正常基因，以产生活性酶并防止所讨论疾病的发展和进展。鉴于正常基因的永久转移能够在疾病的所有部位产生活性酶，因此从理论上讲这种治疗形式最有可能导致“治

愈”。但是，目前，仍然存在一些技术难题。在基因治疗之前可以解决这个问题，作为一种可行的替代方法。

美国食品和药物管理局（FDA）已授予Elamipretide 治疗PMM的孤儿药资格。Elamipretide 是一种肽，旨在恢复线粒体内的能量产生。Elamipretide 目前正在临床试验中。

有关当前临床试验的信息发布在Internet上，网址为<https://clinicaltrials.gov/>。所有获得美国政府资助的研究，以及一些由私营企业支持的研究，均已发布在此政府网站上。

有关在马里兰州贝塞斯达市NIH临床中心进行的临床试验的信息，请联系NIH患者招募办公室：

免费电话：（800）411-1222

TTY：（866）411-1010

电子邮件：prpl@cc.nih.gov

某些最新的临床试验也发布在了NORD网站的下一页上：<https://rarediseases.org/for-patients-and-families/information-resources/info-clinical-trials-and-research-studies/>

有关由私人来源赞助的临床试验的信息，请联系：<http://www.centerwatch.com/>

有关在欧洲进行的临床试验的信息，请联系：<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>